

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報 (A)

昭55—36429

⑫ Int. Cl.³
C 07 C 59/64
51/16
// C 07 C 151/00
C 07 D 277/16

識別記号 行内整理番号
7457—4H
7142—4H
7306—4C

⑬ 公開 昭和55年(1980)3月14日
発明の数 2
審査請求 未請求

(全 7 頁)

⑭ (+)-2-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオン酸の製造法およびその中間体

番 4 号

⑮ 発明者 山田治男

奈良市三条桧町395第地の3

⑯ 特願 昭53—109967
出願 昭53(1978)9月6日

⑰ 出願人 浜理薬品工業株式会社

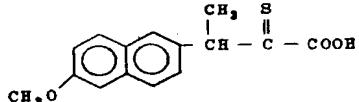
大阪市東淀川区浜町76番地

⑱ 発明者 其田秩和
大阪市西成区天下茶屋2丁目3

⑲ 代 理 人 弁理士 岸本芳夫 外1名

明細書

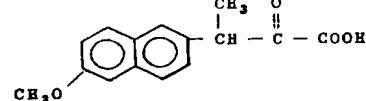
式



で示される α -チオクト- β -メチル- β -(6-メトキシ-2-ナフチル)ビルピン酸を

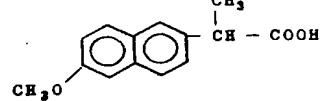
脱硫して

式



で示される β -メチル- β -(6-メトキシ-2-ナフチル)ビルピン酸を得、これを酸化的に脱羧酸して

式



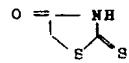
で示されるラセミ型2-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオン酸とし、次いでこれを光

1. 発明の名称

(+)-2-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオン酸の製造法およびその中間体

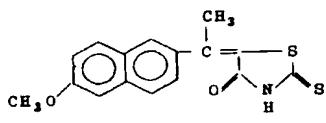
2. 特許請求の範囲

1式



で示される2-チオキソ-4-オキソチアゾリジンを2-アセチル-6-メトキシ-ナフタレンと脱水結合させて

式



で示される2-チオキソ-4-オキソ-5-[1-(6-メトキシ-2-ナフチル)エチリデン]-チアゾリジンに導き、ついで加水分解して生成する

(1)

(2)

特開昭55-36429(2)

本化合物の合成法としては、従来種々の方法が提供されているが、いずれも反応工程が長いとか、あるいは複雑な中間体を経由しなければならないとかの欠点があり、その収率においても必ずしも満足すべきものではない。

本発明者らは、本化合物の工業的生産に適した製造法につき検査研究を重ねた結果、入手容易な原料から出発して新規中間体を経由する従来とは全く異なる工程により、しかも緩和な反応条件下に短時間の反応で高収率で目的物を合成することに成功し、本発明を完成するに至った。

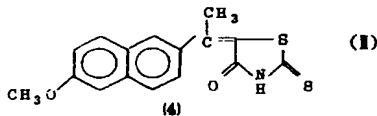
本発明の一端は

式 I

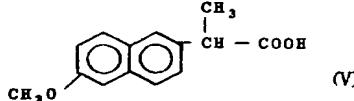


で示される 2-チオキソ-4-オキソチアゾリジンと 2-アセチル-6-メトキシナフタレンとを脱水結合させて

式 II



式 V



で示されるラセミ型 2-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオン酸とし、次いでこれを光学分割することを特徴とする (H)-2-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオン酸の製造法である。以下、工程の順に説明する。

〈脱水結合工程〉

本工程においては上記式 I の 2-チオキソ-4-オキソチアゾリジンと 6-メトキシ-2-アセチルナフタレンとを脱水結合させて上記式 II の新規化合物 2-チオキソ-4-オキソ-5-(1-(6-メトキシ-2-ナフチル)-エチリデン)-チアゾリジンを得る。

本反応は活性メチレン化合物をカルバニオン源とするカルボニル化合物に対する付加、脱離反応であり、溶媒中もしくは無溶媒下に行なわれ、適当な触媒の存在で促進される。

学分割することを特徴とする (H)-2-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオン酸の製造法

2 ラセミ型 2-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオン酸にアルコール系溶媒中で加热下に L-チロシンヒドラジドまたは D-ローフエニルエチルアミンを作成させ、次いで反応混合物を冷却して析出するジアステレオマー塩を分離し、これを強酸で分解することを特徴とする (H)-2-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオン酸の製造法

3. 発明の詳細な説明

本発明は (H)-2-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオン酸の製造法およびその製造中間体に関する。

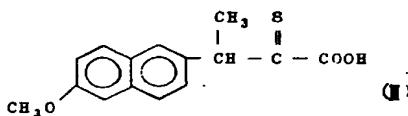
本発明の目的は上記化合物の新しい製造法およびその中間体として有用な新規化合物を提供することにある。

本発明の方法の目的物 (H)-2-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオン酸は抗炎症、鎮痛、解熱作用を示す薬剤として知られている。

(3)

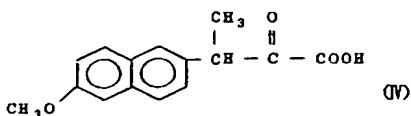
で示めされる 2-チオキソ-4-オキソ-5-(1-(6-メトキシ-2-ナフチル)-エチリデン)-チアゾリジンに導き、ついで加水分解して生成する、

式 III



で示される α-チオケト-β-メチル-β-(6-メトキシ-2-ナフチル)-ビルビン酸を脱離して

式 IV



で示される β-メチル-β-(6-メトキシ-2-ナフチル)-ビルビン酸を得、これを酸化的に脱炭酸して

(5)

(6)

溶媒としては、本反応を阻害しない限り、いざれも用い得るが、本反応の進行と共に生成する水を反応系から連続的に脱去しつつ反応させ、また溶媒の回収を容易にするためには、水を溶解せきかつ、水と共に沸する溶媒が好ましい。

そのような溶媒としては、一般に炭化水素系もしくはハロゲン化炭化水素系の溶媒が用いられ、前者の例としてはベンゼン、トルエン、キシレン、シクロヘキサンなどが、後者の例としてはクロロホルム、エチレンジクロリドなどが挙げられる。これらは混合物を用いてもよい。所望により、下記の触媒中のアミン類を溶媒として用いて触媒を兼用させててもよい。

触媒としては、溶媒中で反応を行う場合はたとえば、水酢酸などの有機酸とアンモニアもしくはアミン類の有機酸塩又はアンモニアもしくはアミン類が用いられる。

上記のアミン類としては、たとえばビリジン、ビペリジン、ビペラジン、モルホリン、トリエチルアミン、ジエチルアミン、アニリン、などが挙げ

(7)

られる。

また無溶媒下の反応では上記アンモニアもしくはアミン類の有機酸塩が用いられる。反応の温度、時間等の条件は用いる溶媒、触媒などにより適宜決定される。

かくして生成する式Ⅲの化合物はたとえば前記の溶媒の溶液から溶媒を留去して結晶させ分離することができる。

〈加水分解工程〉

本工程においては上記工程で得られた2-チオキソ-4-オキソ-5[1-(6-メトキシ-2-ナフチル)エチリアン]-1チアゾリジン(Ⅳ)を加水分解して前記の新規化合物ローチホケト-2-メチル-8-(6-メトキシ-2-ナフチル)-ビルビン酸(Ⅴ)を生成させる。

本加水分解反応は化合物(Ⅳ)を水溶液またはアルコール溶液中で塩基と接触させることによって行なわれる。塩基としては一般に無機塩基が用いられ、その例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウムなどのアルカリ金

(8)

属、アルカリ土類金属の水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸バリウムなどのアルカリ、アルカリ土類金属の炭酸塩が挙げられる。

反応の温度、時間等の条件は使用する溶媒や塩基の種類、濃度等によって適宜決定されうる。

たとえば約90-100℃において10~20%の水酸化ナトリウム水溶液中で加水分解する場合では1時間程度で充分反応が進行する。

生成する化合物(Ⅴ)は水性アルカリ性反応混合物中においては一般に溶解しているが、酸性においては溶解度が減少するので、反応混合物を、たとえば塩酸、硫酸のような強酸の水溶液に加えて化合物(Ⅴ)を結晶として析出させることができる。

〈脱硫工程〉

前記で生成する化合物(Ⅴ)を次に脱硫して2-メチル-8-(6-メトキシ-2-ナフチル)-ビルビン酸(Ⅵ)を得る。

反応はアンモニアアルカリ性水溶液、もしくはアルコール溶液中で行なわれる。

(9)

反応は通常、加熱下に比較的短時間で終了する。その温度や時間は他の条件を考慮して実験的に決定できる。水性反応混合物を酸性にすると化合物(Ⅵ)を結晶として析出させることができる。

〈酸化的脱炭酸工程〉

前記の工程で生成した化合物(Ⅵ)を本工程では酸化的に脱炭酸してテセミ型2-(6-メトキシ-2-ナフチル)-ブロピオン酸(Ⅶ)を得る。

本反応は化合物(Ⅵ)を加熱するか、あるいは酸化剤で処理することにより行なわれる。

化合物(Ⅶ)を約180℃以上高溫に加熱しても目的物が生成するが、收率をよくするために、一般により緩和な条件が望ましくそのためには酸化剤を使用させるのがよい。

酸化剤としては、たとえば四酢酸鉛、過酸化水素などを用いることができる。そして操作が容易で收率がよいという点で過酸化水素の使用が好ましい。

過酸化水素は酢酸もしくはギ酸溶液中、炭酸アルカリもしくは苛性アルカリ溶液中、硫酸もしく

14...

(10)

は硫酸溶液などで用いられる。硝酸を用いる場合は、たとえば30%過酸化水素と組み合わせてもよい。これらの酸またはアルカリと化合物(IV)を含有する混合液に過酸化水素が加えられる。

反応の溶媒としては普通水が用いられるが、アルカリを用いる場合の溶媒として、メタノール、エタール、アセトンなどを用いてもよい。

酸化剤を用いる場合、反応は低い温度でも進行する。たとえば苛性アルカリ水溶液に溶解した化合物(IV)に過酸化水素を作用させる場合は、0°C附近で反応させることもできる。しかしながら反応温度や時間は酸化剤やアルカリ、酸などの種類、濃度等の条件に支配されるので実験的に決定され得る。

反応混合物中に生成するラセミ型2-(6-メトキシ-2-ナフチル)-プロピオン酸(V)は水性溶媒から酸性で結晶として析出させることができる。

〈光学分割工程〉

四

キシ-2-ナフチル)プロピオン酸にL-チロシンヒドロジドもしくはD-オーフエニルエチルアミンを作用させる。

本反応はメタノール、エタノール、イソブリュアルコール等のアルコール系溶媒中で行なわれる、反応をアルコールの還流下において行なえば比較的短時間でジアステレオマー塩が形成される。

次いで、反応混合物を冷却すると(+)-2-(6-メトキシ-2-ナフチル)-プロピオン酸・L-チロシンヒドロジド塩又は(+)-2-(6-メトキシ-2-ナフチル)-プロピオン酸・D-オーフエニルエチルアミン塩が析出する。この析出物を分離した後、強酸たとえば塩酸、硫酸等の酸で分解する。そしてこれらの酸と酢酸エチル、エーテル等の有機溶媒との混合溶媒で処理することにより、ジアステレオマー塩を分解すると同時に、生成する光学活性を有する(+)-2-(6-メトキシ-2-ナフチル)-プロピオン酸を有機層に抽出、精製することができる。もちろん分解と抽出を別けて行ってもよい。

四

特開昭55-36429(4)

本工程においては前工程で生成した化合物(V)を光学分割して(+)-2-(6-メトキシ-2-ナフチル)-プロピオン酸を得る。

化合物(V)をたとえば、シンコニジン塩として光学分割することは知られている。

本発明者らはL-チロシンヒドロジドまたはD-オーフエニルエチルアミンと化合物(V)を作用させるとジアステレオマー塩が形成され、そのアルコール系溶媒に対する溶解度の差により光学異性体をシンコニジンを用いる場合よりも高率で分割できることを知った。

本発明の他の一部は、ラセミ型2-(6-メトキシ-2-ナフチル)-プロピオン酸にアルコール系溶媒中で加熱下にL-チロシンヒドロジドまたはD-オーフエニルエチルアミンを作用させ、次いで反応混合物を冷却して析出するジアステレオマー塩を分離し、これを強酸で分解することを特徴とする(+)-2-(6-メトキシ-2-ナフチル)-プロピオン酸の製造法である。

この発明においては、ラセミ型2-(6-メト

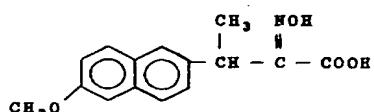
四

上記訂正

本発明の一部は前記数種の反応工程を包義しているが、各工程で生成する中間体化合物は必ずしも単離する必要はなく、必要に応じて粗製物のまま次の反応に付してもよい。

たとえば脱硫工程で得られるアンモニアアルカリ性の反応混合物を精製することなく、そのまま次の酸化的脱炭酸工程の原料に用い、これに苛性アルカリを加えて過酸化水素と反応させることもできる。

また化合物(IV)はたとえば化合物(I)にメタノール溶液中、ヒドロキシルアミンを作させで次式のオキシム



IC導きこれを塩酸などの無機酸とホルムアルデヒドで加水分解することによっても製造できる。

本発明の方法は従来公知の(+)-2-(6-メトキシ-2-ナフチル)-プロピオン酸の製法に

四

くらべて反応が極めて容易であり、各工程の收率も極めて良好で2-アセチル-6-メトキシーナフタレンから式I及び式IIが殆んど定量的收量で得られ、式IVを経て式Vに至る全收率も80%以上に達し又光学分割に関しても極めて良好であり工業的に優れた方法と言つことができる。

以下実施例によって本発明をより具体的に説明するが、これらの例によって限定されるものではない。

実施例1.

Dean & Stark 蒸留装置を備えつけた反応器にトルエン 16.8 gを入れ、これに2-アセチル-6-メトキシーナフタレン 14.0 g, 2-チオキソ-4-オキソチアゾリジン 9.3 g, 酢酸アンモニウム 3.2 g及び酢酸 3.4 gを加えて加熱し、沸騰、還流せしめ結合反応を起させる。結合により生じた水はトルエンと共に沸騰留し Dean & Stark 蒸留装置の還流器下部の分液器に貯めて分離する。水の生成が終了するまで反応を続ける。約8時間で反応が終了する。

反応混合物を蒸水洗浄したのち、トルエンを除去すれば2-チオキソ-4-オキソ-5-[1-(6-メトキシ-2-アセチル)エチリデン]-チアゾリジンが結晶として析出るのでこれを汎別し水洗する。

收量 16.8 g, 融点 171.5 - 172.0°C

元素分析値 C₁₆H₁₃NO₂S₂ として、

計算値 C: 60.93, H: 4.15

実験値 C: 60.88, H: 4.13

回

実施例2

例1で得た2-チオキソ-4-オキソ-5-[1-(6-メトキシ-2-ナフチル)エチリデン]-チアゾリジン 5 gを15% (W/W) 水酸化ナトリウム水溶液 25 mLに加え、搅拌しながら室温より徐々に加熱する。加熱が進むにしたがい結晶が溶解し、赤橙色の溶液となる。90 ~ 95°Cで約1時間加熱すれば加水分解が終了する。

2 N 塩酸 6.25 mLを0°Cに冷却し、これに上記加水分解液を搅拌冷却下において滴下すると橙黄色の2-チオクトー-β-メチル-β-(6-メトキシ-2-ナフチル)ビルピン酸が結晶として析出するので、これを汎別し水洗する。

收量 3.4 g 融点 167 - 168°C

元素分析値 C₁₅H₁₄O₃S として、

計算値 C: 65.67, H: 5.14

実験値 C: 65.63, H: 5.08

実施例3

例2で得た2-チオクトー-β-メチル-β-(6-メトキシ-2-ナフチル)ビルピン酸 3.0 g

回

を0.5 N アンモニア水 1500 mLに溶解する。この溶液を汎過し汎液を搅拌しながら 70 - 75°Cに加熱し反応させる。約4.5分間で脱硫反応が終了する。室温まで冷却後 6 N 塩酸でコンゴーレッド酸性まで中和すると油分が分離していくので、この油分をエーテルで抽出する。エーテル層をよく水洗、乾燥後エーテルを留去すると淡黄色の油状物が得られる。この油状物をベンゼン-ヘキサンより結晶化させると淡黄色のβ-メチル-β-(6-メトキシ-2-ナフチル)ビルピン酸の針状結晶が得られる。

收量 2.60 g 融点 106 - 107.5°C

元素分析値 C₁₅H₁₄O₄ として、

計算値 C: 63.89, H: 5.46

実験値 C: 63.88, H: 5.43

実施例4

例3で得たβ-メチル-β-(6-メトキシ-2-ナフチル)ビルピン酸 2.50 gを4 N 水酸化ナトリウム水溶液 120 mLに加熱させ0°Cに冷却し搅拌しながら 30%過酸化水素 20 mLを徐々

1号机上

回

に滴下する。滴下終了後攪拌を続けながら室温にまで次第に温度を上げる。約5時間で反応が終了する。反応終了後冷却しながら2N塩酸を用いてコンゴーレッド酸性にし酢酸エチルエステルで抽出する。酢酸エチル層を水洗、乾燥後酢酸エチルエステルを留去すると、(+)-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオン酸の白色針状結晶が得られる。

収量 20.0g 融点 154-156°C

元素分析値 C₁₄H₁₄O₃ として、

計算値 C: 73.03, H: 6.13

実験値 C: 72.98, H: 6.08

実施例6.

例4で得た(+)-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオン酸1.15gをメタノール10mlに加え水浴上で加熱し完全に溶解させる。この溶液にL-チロシンヒドラジド0.49gを加え、加熱を続けたメタノールを還流させる。

L-チロシンヒドラジドの結晶が完全に溶解し、均一溶液になった時点で加熱を止め、静置する。

回

例4で得た(+)-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオン酸1.2gを温めメタノール10mlに溶解する。この溶液に加温、攪拌下においてエーハーフエニルエチルアミンを滴下し、液性を中性とする。0°Cで約7時間放置すれば結晶が析出するので、これを沈別し、メタノール洗浄を行なう。得られた結晶をメタノールで再結晶し、(+)-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオン酸・L-α-フエニルエチルアミン塩0.6gを得る。融点170.5-171.5°C

$[\alpha]_D^{20} = -8.3$ (C=1, メタノール)

上記のごとくして得たジアステレオマー塩0.6gを2N-塩酸と酢酸エチルの混合溶液に加える。攪拌を1時間続けた後、酢酸エチル層を分離し、水洗、乾燥を行なう。酢酸エチルを留去すれば白色針状結晶の(+)-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオン酸が得られる。

収量 0.3g 融点 155.5-156°C

$[\alpha]_D^{20} = +6.5$ (C=1, クロロホルム)

元素分析値 C₁₄H₁₄O₃ として

回

特開昭55-36429(6)

しばらくすると結晶が析出するので、この結晶を沈過し、メタノールで洗浄する。得られた結晶をメタノールで再結晶し(+)-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオン酸・L-チロシンヒドラジド塩0.6gを得る。融点165°C
 $[\alpha]_D^{20} = +3.5$ (C=1, メタノール)。

上記のごとくして得たジアステレオマー塩0.6gを2N-塩酸と酢酸エチルの混合溶液に加える。攪拌を1時間続けた後しばらくの間静止、酢酸エチル層を分離する。有機層を水洗、乾燥後、酢酸エチルを留去し、結晶を得る。この結晶を酢酸エチルで再結すれば(+)-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオン酸の白色針状結晶が得られる。

収量 0.3g 融点 155-156°C

$[\alpha]_D^{20} = +6.5$ (C=1, クロロホルム)

元素分析値 C₁₄H₁₄O₃ として、

計算値 C: 73.03, H: 6.13

実験値 C: 73.98, H: 6.10

実施例6.

回

計算値 C: 73.03, H: 6.13

実験値 C: 73.98, H: 6.10

出願人 浜瀬薬品工業株式会社

代理人 岸本芳夫(ほか1名)

回

(自殺) 手 続 補 正 書

昭和 53 年 12 月 29 日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示 昭和 53 年特許願第 109967 号

2. 発明の名称 (H)-2-(6-メトキシ-2-ナフチル) プロピオニン酸の
製造法およびその中間体

3. 補正をする者 事件との関係 特許出願人

住 所 大阪市東淀川区浜町 76 番地

浜理薬品工業株式会社

4. 代 理 人

住 所 大阪市東区北浜 4 の 46 万成ビル
氏 名 (5105) 岸 本 芳 夫

5. 補正令合の日付 昭和 53 年 1 月 1 日
(先送日 昭和 53 年 1 月 1 日)

6. 補正により増加する発明の数 3 行削除

54.1.8

7. 補正の対象 願書及び明細書の裏面の名称並びに明細書中の
特許請求の範囲の裏面の明細書の説明の項

8. 補正の内容 別紙の通り

特開昭55-36429(7)

補正の内容

1. 願書及び明細書の発明の名称を

(H)-2-(6-メトキシ-2-ナフチル) プロピオニン酸の
製造法およびその中間体」を
(H)-2-(6-メトキシ-2-ナフチル) -
プロピオニン酸の製造法およびその中間体」と
補正します。

2. 明細書の発明の詳細な説明の欄の

第 2 頁下から 1 行目、
第 8 頁上から 2 行目、 4 行目、 6 行目、 8 行目、 10
行目下から 2 行目、
第 6 頁上から 4 行目、 6 行目、
第 12 頁上から 8 行目、 下から 8 行目、 下か
ら 8 行目、
第 18 頁上から 1 行目、
第 14 頁下から 1 行目、
第 10 頁上から 7 行目、 下から 8 行目、
第 20 頁上から 4 行目、 下から 8 行目、
第 21 頁上から 2 行目、 8 行目及び下から 4
行目の各々の

2-(6-メトキシ-2-ナフチル) プロピ
オニン酸」を
2-(6-メトキシ-2-ナフチル) -プロ
ピオニン酸」と補正します。

ン酸」と補正します。

3. 同じく

第 1 頁下から 8 行目、 第 8 頁下から 9 行目
第 18 頁上から 7 行目、 第 17 頁上から 8 行
目の
「(6-メトキシ-2-ナフチル) エチリデ
ン」を
「(6-メトキシ-2-ナフチル) -エチリ
デン」と補正します。

4. 同じく

第 2 頁上から 4 行目、 及び 6 行目、
第 17 頁下から 8 行目、 及び下から 1 行目、
第 18 頁上から 10 行目、 及び下から 8 行目
の
「(6-メトキシ-2-ナフチル) ビルビン
酸」を
「(6-メトキシ-2-ナフチル) -ビルビ

This Page Blank (uspto)